

**Das Verhalten der Ausscheidung der Oestron-  
Oestradiol-Fraktion im Schwangerenurin nach  
Verabreichung von Cyren-S-Tabletten und  
Höhensonnenreizbestrahlung**

**Charlotte Staudenmaier**







Aus der I. Frauenklinik und Hebammenschule der Universität München

Direktor: Professor Dr. W. BICKENBACH

---

DAS VERHALTEN DER AUSSCHIEDUNG DER OESTRON -  
OESTRADIOL-FRAKTION IM SCHWANGERENURIN NACH  
VERABREICHUNG VON CYREN - S - TABLETTEN UND  
HÖHENSONNENREIZBESTRAHLUNG

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahn-Medizin  
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der  
Ludwig - Maximilians - Universität zu München



vorgelegt von  
Charlotte Staudenmaier

aus  
Nürnberg

München 1957

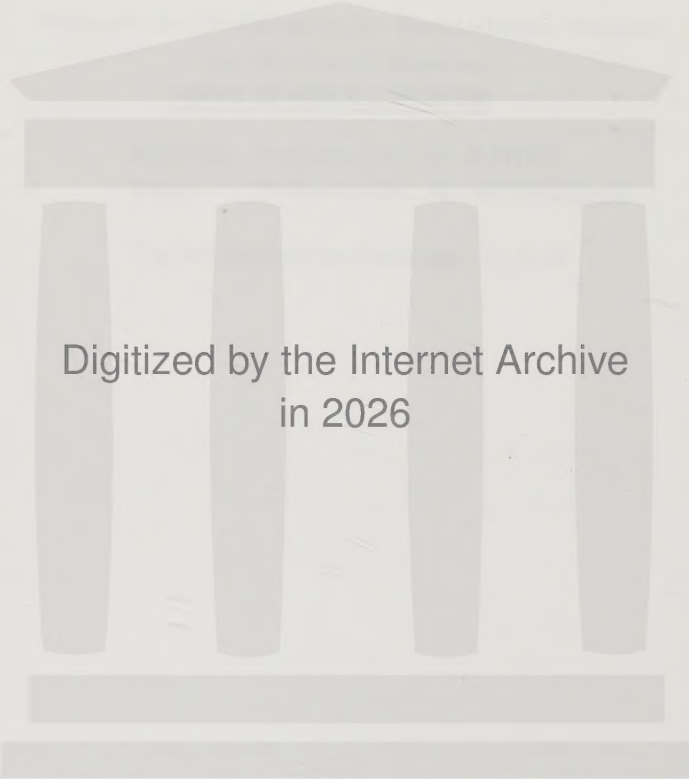
Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Referent: Professor Dr. H. EYMER

Dekan: Professor Dr. W. BICKENBACH

Tag der mündlichen Prüfung: 12. 3. 57

MEINEN LIEBEN ELTERN



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

## ALLGEMEINER TEIL

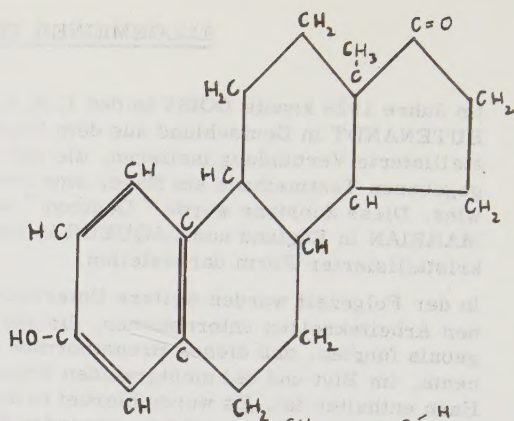
Im Jahre 1929 konnte DOISY in den U.S. A. und fast gleichzeitig A. BUTENANDT in Deutschland aus dem Harn von Schwangeren eine kristallisierte Verbindung isolieren, die mit der von Allen und Doisy angegebenen Testmethode am Nager eine brunstauslösende Wirkung aufwies. Diese Substanz wurde "Oestron" benannt. Ebenso gelang es MARRIAN in England und LAQUEUR in Holland das Brunsthormon in kristallisierter Form darzustellen.

In der Folgezeit wurden weitere Untersuchungen von den verschiedenen Arbeitskreisen unternommen, die übereinstimmend zu dem Ergebnis führten, daß dieses Brunsthormon in den Ovarien, in der Placenta, im Blut und bei nichtgraviden Frauen in geringen Mengen im Harn enthalten ist. Es wurde hierbei beobachtet, daß der Gehalt an Harnöstrogenen auch bei der gesunden Frau Schwankungen unterworfen ist, die in Beziehung zum menstruellen Zyklus stehen. Erst die Arbeiten von ZONDEK und ASCHHEIM ermöglichten durch die Entwicklung einer Methode zur Gewinnung größerer Mengen oestrogenen Substanzen aus dem Harn trächtiger Stuten die strukturelle Aufklärung der hier vorliegenden Verbindungen. So gelang vor allem BUTENANDT mittels eines Extraktionsverfahrens die Darstellung des Brunsthormons in weißen Kristallen oder farblosen Plättchen und er bezeichnete das Kristallinat als "Progynon", das eine Identität mit dem Follikelhormon  $C_{18}H_{22}O_2$  aufweist. Unter der Benennung "Theelin" sowie "Menformon" verstanden später andere Forscher die gleiche Verbindung.

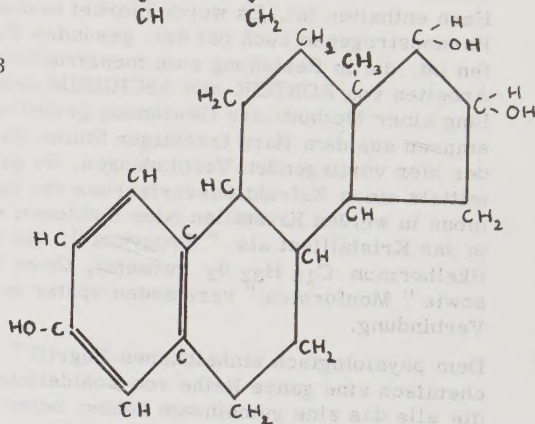
Dem physiologisch einheitlichen Begriff "Follikelhormon" stehen chemisch eine ganze Reihe von wohldefinierten Substanzen gegenüber, die alle das eine gemeinsam haben, beim weiblichen Individuum Oestrus hervorzurufen und nur in ihrer Wirkungsintensität voneinander Unterschiede zeigen. Der "Oestrongruppe" gehören das Oestron, das Oestradiol sowie Oestriol an:

Das Oestron ist ein ungesättigtes Oxyketon. Unter Zugrundelegung einer gesättigten Kohlenwasserstoffverbindung, die man mit dem Namen Oestran belegte und, als Kern des Follikelhormonmoleküls betrachtet, ist demnach das Oestron (Theelin, Ketooxyoestrin, Menformon) 3 - Oxy - 17-Keto-1, 3, 5 - Oestratrien.

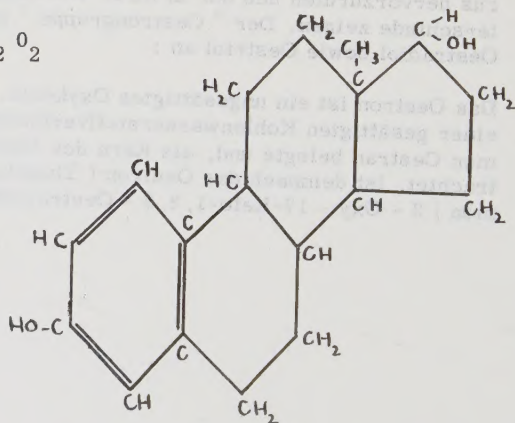
a) Oestron:  $C_{18}H_{22}O_2$



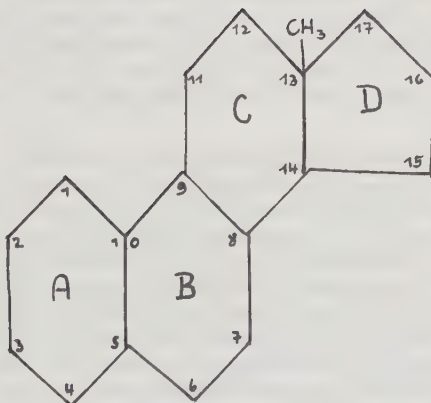
b) Oestriol  $C_{18}H_{24}O_3$



c) Oestradiol:  $C_{18}H_{22}O_2$



## Oestran:



Oestradiol unterscheidet sich von Oestron dadurch, daß es zwei Hydroxylgruppen trägt und, daß die Karbonylgruppe fehlt. Die Hydrierung des Oestrone an der Ketongruppe 17 führt zur Bildung zweier isomerer Dihydroprodukte oder des  $\alpha$ - und  $\beta$ -Oestradiols. Diese beiden Verbindungen unterscheiden sich folglich durch die Stellung der OH-Gruppe an C<sub>17</sub>. Die biologisch wirksame Alpha-Form hat die cis-Konfiguration. Es ist wahrscheinlich auch das primär im Ovarium entstehende Hormon. Oestriol (Theelol, Trioxyoestrin) stellt das Follikelhormonhydrat dar. Es wurde zuerst von G. F. MARRIAN im Schwangerenharn nachgewiesen.

Allgemein kann über die chemische Natur dieser Keimdrüsenhormone gesagt werden, daß es sich um Kohlenwasserstoff-Verbindungen handelt, die mit den Sterinen gemeinsam das Grundskelett des Cyclopentenphenanthrens haben. Als lipoidartige Substanzen sind sie wasserunlöslich, dagegen aber löslich in Benzol Äther, Alkohol und u. s. w. Sie sind stark ungesättigte Verbindungen. Besonderes Verhalten zeigen die Hormone gegenüber Alkali. Die phenolische -OH-Gruppe der Oxyketone und des Oestriols verleiht den Substanzen leicht sauren Charakter. Sie bilden mit Alkali deshalb leicht hydrolisierbare Salze. Oestriol besitzt einen etwas höheren Aciditätsgrad als Oestron und kann auf Grund dieses Verhaltens leicht aus der Fraktion abgespalten werden.

Wie bereits erwähnt, kommt dem Alpha-Oestradiol neben den beiden anderen Follikelhormonen die größere Bedeutung zu (WINTERSTEINER (24)). Dies liegt wohl darin begründet, daß es die stärkere biologische Aktivität zeigt, wie durch den Allen-Doisy-Test ermittelt wurde. Bei diesem Test werden Veränderungen im Vaginalsekret kastrierter Mäuse, denen Follikelhormon injiziert wurde, quantitativ ausgewertet.

Die physiologische Bedeutung der Oestran-Stoffe liegt in der Prolife-

ration der Uterusschleimhaut nach der Abstoßung der Funktionalis während der Menstruation, sowie in einer Wachstumssteigerung des gesamten Genitaltraktes, vornehmlich des Uterus und der Tuben. Die Tätigkeit der Brustdrüse wird angeregt. Bei senilen Tieren wird der Geschlechtstrieb nach Verabreichung von Follikelhormon von Neuem erweckt.

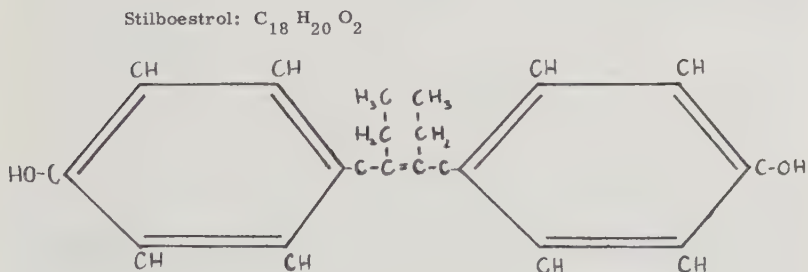
Auf der Suche nach Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und biologischer Wirkung der Oestrogene, fanden DODDS (7) und Mitarbeiter 1938 einen Stoff von hoher biologischer Aktivität : das 4, 4'-Dioxy - $\alpha$ ,  $\beta$ ,-diäthylstilbendipropionat oder Diäthylstilboestrol, auch kurz Stilboestrol. Es handelt sich hier um eine synthetisch gewonnene oestrogene Verbindung. Wegen seiner intensiven Wirksamkeit setzte sich das Präparat allerwärts in der Therapie durch. Noch im gleichen Jahre, in dem von DODDS das Stilboestrol gefunden wurde konnte durch die Darstellung des Äthynyl-Oestradiols von INHOFFEN und HOHLWEG (14) der Übergang von den natürlichen zu den synthetischen Oestrogenen geschaffen werden.

Die Häufigkeit der Schwangerschaftskomplikationen und ihre große medizinische sowie soziologische Bedeutung hat gerade in den letzten Jahren durch die Untersuchungen amerikanischer Gynäkologen neue Behandlungsmethoden angebahnt. Da vermutet wird, daß die meisten pathologischen Erscheinungen während der Schwangerschaft endokrin bedingt oder mitbestimmt sind, hat die Hormontherapie bei Behandlung dieser Krankheitsbilder neben der bisher üblichen Corpusluteum-Hormon Behandlung auch die zusätzliche Oestrogenbehandlung zum Schwangerschaftsschutz eingeführt (HAMBLEN und Mitarbeiter (8)). Nach der Erfahrung von O. W. SMITH wirken synthetische Oestrogene ebenfalls stark stimulierend auf die Sekretion körpereigener Oestrogene. Es handelt sich hierbei nicht um eine Substitution der fehlenden Hormone, sondern vielmehr um die Stimulierung endogener Steroidbildung. DAVIS und FUGO (6) behandelten beispielsweise 38 Frauen mit habituellem Abort mit täglich 50 mg Diäthylstilboestrol und konnten dadurch die Prozentzahl der lebenden Kinder um das Fünffache erhöhen.

Von K. J. KARNAKY (15) wird berichtet, daß vorzeitige Wehen mit folgendem Abortus ausschließlich durch Verabreichung hoher Dosen synthetischer Stoffe in Form von Stilboestrol behandelt wurden. In Deutschland unterzogen diese Erfolge V. PROBST (19) und M. KNEER (16) sowie LÜFFE einer ersten Nachprüfung.

Diäthylstilboestrol kann für therapeutische Zwecke in der veresterten und unveresterten Form Verwendung finden. Amerikanische Kliniker verabreichen hauptsächlich Cyren A = unverestertes Stilboestrol, während man in Deutschland Cyren B = die veresterte Form, mit Vorzug benützt, zumal sich herausgestellt hat, daß diese bei der peroralen Applikation eine bessere Verträglichkeit aufweist. Aus diesem Grunde brachten es wir auch bei unseren Versuchen zur Anwendung. Herstellerfirma dieses Präparat sind die Bayer-Werke, Leverkusen. Es liegt

in verschiedenen Dosierungen als Cyren B ( 0,25 mg ), - B forte ( 0,5 mg ), - S ( 10,0 mg ) usw. vor.



Angaben verschiedener Autoren, besonders von amerikanischer Seite, SOMMERVILLE, MARRIAN und CLAYTON (5), über die Beeinflussung der Keimdrüsenhormon-Bildung während der Schwangerschaft bei Verabfolgung synthetischer Oestrogene, bildeten unter anderem mit die gedanklichen Grundlagen für unsere experimentellen Arbeiten. Den vorliegenden Untersuchungen wurde die Absicht beigemessen, nachzuweisen, ob nach Zuführung synthetischer Oestrogene eine Stimulierung der Produktion der körpereigenen Follikelhormone erreicht werden kann. Es wurden deshalb eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt, die die Ausscheidungsverhältnisse der Oestrogene im Harn von Schwangeren nach Verabreichung eines dieser synthetischen Oestrogene aufzeigen sollten. Die Untersuchungen waren hierbei speziell auf das Verhalten der Oestron-, Oestradiolfraktion gerichtet; Oestriol, die dritte Komponente des Follikelhormons, konnte aus Gründen methodischer Schwierigkeiten nicht mitbestimmt werden.

Weiterhin wurden die Ausscheidungswerte Oestron-Oestradiol bei Graviden unter dem Einfluß ultravioletter Reizbestrahlung beobachtet.

## EXPERIMENTELLER TEIL

Unser Beobachtungsgut bildeten folgende Frauen, die als Hausschwangere an der hiesigen Klinik aufgenommen waren und sich zur Verfügung gestellt hatten :

|          |            |          |                          |
|----------|------------|----------|--------------------------|
| 1.) W.M. | Gravida II | 22 Jahre | 9. Schwangerschaftsmonat |
| 2.) B.E. | Gravida I  | 22 Jahre | 8.       "       "       |
| 3.) E.E. | Gravida I  | 20 Jahre | 10.       "       "      |

Anamnese und Schwangerschaftsverlauf dieser Versuchspersonen waren normal.

Wir verabreichten zwei dieser Frauen an drei aufeinander folgenden Tagen jeweils nach der Mittagsmahlzeit 5 Tabletten Cyren S = 50 mg, insgesamt also 150 mg. Bei der dritten Versuchsperson gaben wir über sechs Tage insgesamt 380 mg von dem Präparat Cyren S nach unten angeführtem Tagesschema. Die Applikationsschwankungen entsprachen den Verträglichkeitsverhältnissen des jeweils vorhergegangenen Tages.

|        |       |
|--------|-------|
| 1. Tag | 80 mg |
| 2. Tag | 40 mg |
| 3. Tag | 80 mg |
| 4. Tag | 80 mg |
| 5. Tag | 60 mg |
| 6. Tag | 40 mg |

Bei der Verabreichung dieser Dosen konnten wir keine so starken Nebenerscheinungen in Form von Kopfschmerzen, Übelsein oder Magenbeschwerden beobachten, daß die Medikation abgebrochen werden mußte.

Bezüglich der Verträglichkeit der Stilboestrole liegen in der Literatur sehr unterschiedliche Angaben vor, da sie individuell stark schwankt. M. F. BISHOP (2) berichtet von einigen mit Stilboestrol per os behandelten Patientinnen, die sich schon nach der ersten Verabreichung über Auftreten von Übelkeit oder Kopfschmerzen beklagten. Nach erneuter Applikation einen Monat später wurden von denselben Frauen keinerlei Beschwerden mehr angegeben. Ähnliche konträre Wirkung lag bei zwei Frauen vor, die sich zunächst nach einmaliger Medikation von 0,4 mg per os über Übelkeit beklagten, während sie dann zu einem späteren Zeitpunkte täglich 5,0 mg über zwei Monate (insgesamt 280 mg) völlig beschwerdefrei vertrugen.

Während der Gravidität und im Wochenbett weist die Verabreichung von synthetischen Oestrogenen eine absolut gute Verträglichkeit auf (JEFFCOATS, LISTER, ROBERTS (12) ), wovon wir uns bei unseren

hohen Dosierungen von Cyren S einwandfrei überzeugen konnten.

Neben der gelegentlichen individuellen Unverträglichkeit bei hoher Dosierung entfalten die synthetischen Wirkstoffe gegenüber den genuinen Oestrogenen jedoch einen stärker protrahierten Wirkungseffekt, da sie im Organismus kaum abgebaut werden und die Leber fast unverändert passieren. Nach den amerikanischen Erfahrungen sind manchmal eine Vergrößerung der Brüste und eine starke Pigmentierung der Warzenhöfe beobachtet worden. Die Geburtsverläufe und das Befinden der Neugeborenen waren stets unbeeinflusst, nur wiesen die Säuglinge die eben beschriebenen Pigmentierungsanomalien auch gelegentlich auf. Sorgfältige Nachuntersuchung der Placenten (SOMMERS (21)) ergaben niemals Anhaltspunkte für pathologische Veränderungen. Als Vorsichtsmaßnahme, während der Applikation wurde Einschränkung der Kochsalzzufuhr zur Vorbeugung von Oedembildung empfohlen. Diese ist jedoch bisher in dem Zusammenhang in der Literatur noch nicht beschrieben worden.

Schwangerschaftsstörungen oder Unterbrechungen durch Provokation eines Abortes oder einer Frühgeburt sind bei Stilboestrolapplikation niemals festgestellt worden. Es ist zwar eine weit verbreitete Meinung, daß durch hohe Gaben oestrogener Stoffe bei junger Schwangerschaft Wehentätigkeit oder ein Abortus eingeleitet werden könne. Diese Ansicht wird durch den sogenannten hormonellen Schwangerschaftstest widerlegt, wobei eine hohe Dosis eines Follikelhormons in Kombination mit Progesteron eine Frühgravidität in den ersten Wochen erkennen läßt (BURGER, HERRMANN). KNEER vertritt allerdings die Ansicht, daß während der hormonalen Umstellung des Körpers in den ersten Tagen nach der Imprägnation der Eizelle die Nidation derselben durch hohe Oestrogengaben verhindert werden könne, wovon die Veterinärmedizin bei unerwünschten Kopulationen Gebrauch macht. Hat jedoch die Einnistung des Eies stattgefunden, kann keine oder äusserst selten eine exogene medikamentös-hormonelle Beeinflussung dieses Vorganges erfolgen, da zwei bis drei Wochen nach der Imprägnation und genügender Ausbildung des Trophoblasten in der gesunden Schwangerschaft so viel Follikelhormon vom Synzytium gebildet wird, daß eine zusätzliche Verabreichung von etwas mehr oder weniger oestrogenen Stoffen keinen Abort zur Folge haben kann.

Wir verabreichten deshalb auch ohne weiteres das Stilboestrol unseren Versuchspersonen, und beobachteten keinerlei Unverträglichkeiterscheinungen.

Zur Durchführung unserer Oestrogenbestimmungen im Harn war die Messung der Tagesurinausscheidung erforderlich. Es wurde deshalb von jeder dieser Frauen 24 -Stunden -Urin gesammelt, wobei mit Sorgfalt Verwechslungen und Unregelmäßigkeiten vermieden wurden. Allgemein ließ sich feststellen, daß die Tagesurinmengen ziemlich großen Schwankungen unterworfen waren. Zur Konservierung wurde der frische Harn mit kleinen Mengen Salzsäure versetzt, um eine bei Zimmertemperatur auftretende bakterielle Zersetzung aufzuhalten.

Vor Verabreichung des Präparates wurden für einige Zeit Vorbestimmungen durchgeführt, die uns jeweils über die normale Oestrogenausscheidung der Versuchspersonen orientierten. Wir verfolgten auch noch längere Zeit nach der Applikation die Ausscheidungswerte.

Da sich unsere Untersuchungen nur über kürzere Teilabschnitte der Schwangerschaft erstrecken, möchten wir an dieser Stelle zur Verbesserung der Vorstellung die Oestrogen-Ausscheidungsmessungen VENNINGS (23) einfügen, die sich über den gesamten Schwangerschaftsverlauf erstrecken. Die graphische Darstellung bringt die tägliche Ausscheidung über diese Zeitspanne in einer Vielzahl von Einzelfällen und Bestimmungen.

Es ist aus diesen Aufzeichnungen in den ersten 100 Tagen nur ein langsamer Anstieg der Oestrogene ersichtlich. Von 100. bis zum 300. Tage ist jedoch eine steil ansteigende rapide Vermehrung mit beträchtlicher Schwankungsbreite vorhanden. Am 100. Tage entspricht der Durchschnittswert nach seiner Bestimmungsmethode der Gesamtoestrogene etwa 2000 Gamma, nach 300 Tagen gegen Ende der Gravidität etwa 20 000 Gamma. Ähnliche Ergebnisse hat auch TOMPSET (22) bei gleichlaufenden Untersuchungen gefunden.

LAX (17) studierte ebenfalls die Oestrogenausscheidung während der Schwangerschaft und stellte folgende Hormonmengen im Harn pro Tag fest :

|                             |              |
|-----------------------------|--------------|
| 14 Tage nach der Konzeption | etwa 200 ME  |
| Gravidität Mitte 3. Monat   | 200 - 300 ME |
| Ende der Gravidität         | 50 000 ME    |

( ME = Mäuseeinheit )

Seine Werte sind allerdings nicht mit einer chemischen Untersuchungsmethode gewonnen, sondern durch Tierversuche ermittelt. Es liegt trotzdem eine auffallende Ähnlichkeit der Ergebnisse mit den genannten Autoren vor.

### BESCHREIBUNG DER METHODIK:

Zur quantitativen Bestimmung der im Harn ausgeschiedenen Oestrogene diente uns die von JAILER (13) modifizierte Methode nach BACHMANN und PETTIT in Kombination mit der spektralphotometrischen Messung nach BREITNER und Mitarbeiter. Aus labortechnischen Gründen konnten wir nur die Oestron-Oestradiol-Fraktion gewinnen, während uns die Bestimmung des Oestriolwertes nicht möglich war.

Es darf als bekannt vorausgesetzt werden, daß diese drei eben genannten Stoffe den Komplex des menschlichen Follikelhormons bilden. Wie schon eingangs erwähnt, unterscheiden sie sich durch kleine Verschiedenheiten der Nebengruppen voneinander. Oestriol ist biologisch inak-

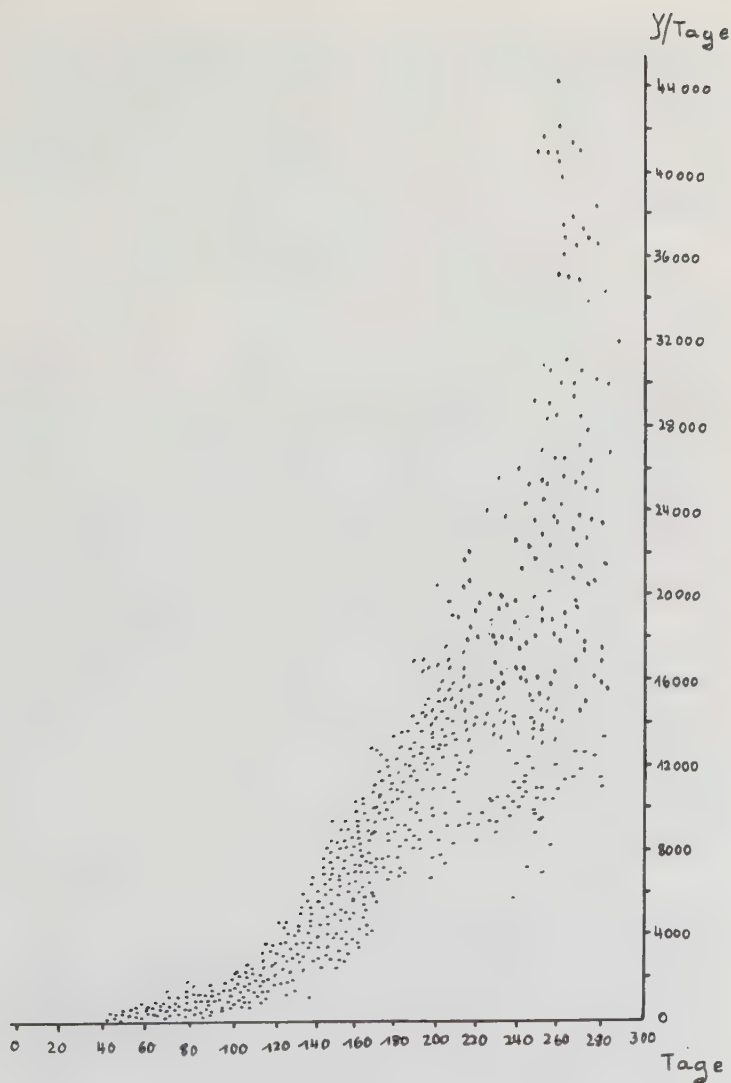


Abb. 1 Ausscheidungswerte von Oestrogenen in der Gravidität (nach Venning)

tiv und stellt angeblich ein Abbauprodukt der anderen beiden Stoffe dar. In der Hauptsache kommen diese Körper im Urin in konjugierter Form vor, Oestron als Schwefelsäureester, Oestriol als Glukuronid und Oestradiol in beiden Verbindungen vor. Als biologisch weitaus wirkungsvollste Substanz hat sich das Alpha-Oestradiol ermitteln lassen.

Das Verfahren setzt sich im wesentlichen aus folgenden Arbeitsgängen zusammen:

#### A Hydrolyse und Extraktion der Oestrogene

#### B Färbung

#### C Messung

Sie werden nun im einzelnen beschrieben :

Ad A Hydrolyse des Harnes und Eluierung der hormonhaltigen Fraktion.

1. Ein Aliquot von 200 ccm der gesammelten Urin-Tagesmenge wird mit 20 ccm konzentrierter Salzsäure versetzt und 7 - 10 Minuten durch Erhitzen hydrolisiert, dadurch wird das in wasserlöslicher Esterform ausgeschiedene Oestradiol, Oestriol und Oestron gespalten und die Oestrogene frei. Diese Hydrolyse, die einem chemischen Gleichgewichtsprozess entspricht, wird durch schnelles Abkühlen unterbrochen. Bemerkenswert hierzu ist, daß während der Schwangerschaft durch enzymatische Spaltung (Glukuronidasen, Sulfatasen ) große Mengen von ungebundenen Oestrogenen im Harn vorliegen. Die Fermente sind im Blut und in der Amnionflüssigkeit in beträchtlicher Menge enthalten ( MALLOW ).
2. Der hydrolisierte Harn wird danach mit Kochsalz im Scheidetrichter abgesättigt.
3. Es folgt dreimalige Extraktion mit thiophenfreiem Benzol in den Mengen : 50 ccm, 30 ccm und 20 ccm. Die jetzt auftretende gelierte Zwischenschicht darf nicht verworfen werden, da sie oestrogene Substanzen enthält.
4. Die kombinierte Benzolfraktion wird mit 50 ccm Aqua bidest., zweimal mit 9%iger Natriumbikarbonatlösung ( je 50 ccm ) und nochmals mit Wasser gewaschen. Die Verteilung der Oestrogene zwischen bestimmte organische und wässrige Lösungsmittel bewirkt eine Trennung der Oestradiol- und Oestron-, Oestriolphase. Außerdem werden durch die Sodawaschung Ballaststoffe ( nicht oestrogene Phenole, Urochrome u.s.w. ) entfernt.
5. Die Benzolphase wird viermal mit 2-normaler Natronlauge extrahiert, wie folgt : 50 ccm, 30 ccm, 20 ccm, 20 ccm. Dabei werden die schwach sauer reagierenden Phenolsteroiden aus dem organischen Lösungsmittel in die wässrige Natronlauge überführt.

6. Die vereinigten Natronlauge-Fractionen werden mit ca 25 ccm rauchender Salzsäure angesäuert bis Kongorotfärbung ( des Indikatorpapiers ) eintritt.
7. Es folgt nochmalige dreimalige Extraktion mit jeweils 40 ccm, 30 ccm und 20 ccm Benzol.
8. Waschung der kombinierten Benzolfractionen mit Wasser, dann mit 9 %iger Sodalösung und wieder mit Aqua bidest. Jede Wa - schung erfolgt mit 30 ccm Lösungsmittel.
9. Durch das stark hygroskopische Natrium-sulfuricum-anhydri - cum pulv. wird die Benzolphase entwässert und anschließend zur Trockene verdampft.

Die Durchführung der Analyse erfolgte nach dem Hydrolisieren im Scheidetrichter. Bei den verschiedenen Arbeitsgängen war nach Zuga - be der Reagentien bzw. des Lösungsmittels stets ein kräftiges Schüt - teln von 1 bis 1 1/2 Minuten aus Gründen der Verteilung wesentlich. Je nach der Zusammensetzung der Urine mußte mehr oder weniger Zeit verwendet werden, um die einzelnen Fractionen infolge Neigung zur Gel-Bildung von einander zu trennen. Gelierte Zwischenschichten konnten dann durch verlängertes Schütteln meistens zerstört werden. Trotz des ausgedehnten und komplizierten Reinigungsvorganges gelang es oft nicht, alle die anschließende optische Messung etwas störenden, unspezifischen Urinpigmente völlig zu eliminieren.

Nach der letzten Waschung bildete sich auf Zugabe von Natrium-sulfuri - cum-anhydricum eine durch Wasserentzug völlige Klärung der Benzol - phase, die dann in einen Verdampfungskolben überführt und abdestil - liert wurde. Das Vacuum des Destillationsgerätes wurde so geregelt, daß in der Minute ungefähr 60 Tropfen überdestillierten. Auf diese Wei - se war die Destillation verlustfrei. Nach vollständigem Abdestillieren des Benzols wurde der Abdampfungskolben vom Gerät genommen, ge - kühlt und mit seinem Trockenrückstand zur Färbung bereit gestellt.

#### Ad B Färbung

Zur Färbung wurde der Rückstand im Abdampfungskolben mit 1 ccm 96%igen Äthylalkohol aufgelöst und mit dem Glasstab auf - gerührt. Mittels einer Pipette wurden 6 ccm 60-70%ige Schwe - felsäure in den Kolben hinzugegeben. Es erfolgte eine genaue Aufteilung und Überführung in zwei saubere Reagenzgläser (mit Bichromat gereinigt). Diese Teilung wurde vorgenommen, um die durch die Urochrome bedingte unspezifische Eigenfärbung des Hormon-Pigment-haltigen Fraktionierungsrückstandes ge - genüber dem spezifischen Farbkomplex Hormon-Schwefelsäure bei der Messung in Abzug zu bringen.

Eines der beiden Reagenzgläser wurde für 5 Minuten im siedenden Wasserbad erhitzt. Durch die entsprechend dem verschie - denen Hormongehalt wechselnd stark auftretende grünliche Fluo - reszenz, zeigte sich, daß die Färbung vollzogen war. Der In -

halt des unterhitzten Reagenzglases wurde als Leerwert oder "Background" bei der Messung benützt. Die erhitzte Lösung war meist dunkler als die unerhitzte. Beide Reagenzgläser wurden dann verkorkt und mit an den Meßplatz genommen, wo die sofortige Überführung ihres Inhaltes in die Meßkuvetten erfolgte. Die Kapazität einer Meßkuvette beträgt 5,0 ccm. Da die Schwefelsäure-Hormon-Färbung nur für etwa zwei Stunden stabile Höchstwerte anzeigte, mußte in dieser Zeit die Messung vorgenommen werden. Eine Konservierung zum Messen vorbereiteter, gefärbter Lösungen im Kühlschrank hatte sich als zwecklos erwiesen.

#### Ad C Messung der Absorption

Für die Messungen stand aus das Beckman-Quarz-Spektrophotometer, Modell D. U., zur Verfügung. Es handelt sich um einen äußerst empfindlichen Apparat für die Bestimmung von Absorptionsspektren zur quantitativen und qualitativen Erkennung farbiger Substanzen in Lösungen. Das Gerät gestattet zum Beispiel noch die Absorption von 0,1 Gamma Fluoreszens-Natrium im Kubikzentimeter Harn zu erfassen. Von einem gewöhnlichen Colorimeter unterscheidet es sich dadurch, daß mit monochromatischen Licht gemessen wird.

Beim Durchgang des Lichtstrahles durch den Inhalt der Kuvetten werden je nach der Art des Stoffes und seiner Schichtdicke ein Teil der Lichtenergie absorbiert, was eine schwankende Belichtungsintensität der Photozellen zur Folge hat. Der Grad der Lichtdurchlässigkeit wird an der Potentiometer-Skala als Extinktion abgelesen.

Unser Meßbereich umfaßte für alle Bestimmungen den Wellenbereich von 400 my bis 560 my. Es wurde jeweils im Abstand von 10 my gemessen, mit Ausnahme an den Abschnitten der Kurve wo für Oestron und Oestradiol die Absorptionsmaxima zu erwarten waren. Hier wurden die Meßwerte in Abständen von 2 oder 5 my vorgenommen, um die Scheitelpunkte der Kurvenverläufe genau festlegen zu können.

Versuche mit Reinsubstanz von Oestron und Oestradiol ergaben jeweils zwei Maxima, die auf den Wellenlängen um 460 my und zwischen 510 und 520 my lagen. Nach den eigenen Untersuchungen kam es jedoch bei manchen Kurvenverläufen nur zur eklatanten Ausbildung eines Maximums.

Für die quantitative Ermittlung des Hormongehaltes brachten wir folgende von ALLEN (1) angegebene und von BREITNER und Mitarbeiter auf zwei Maxima ausgedehnte, modifizierte Formel in Anwendung:

$$\text{I. } E_{xy} = E_x + E_y - \frac{E_a + E_b + E_c + E_d}{2}$$

wobei  $E_{xy} = (F)$  = Extinktionswert des Stoffes mit den Maxima x und y

$E_x$  = Extinktionswert der Wellenlänge x

$E_y$  = Extinktionswert der Wellenlänge y

$E_a (b)$  = Extinktionswerte der Wellenlänge a (b), die im gleichen Abstand von x gewählt sind.

$E_c (d)$  = Extinktionswerte der Wellenlänge c (d), die ebenfalls im gleichen Abstand von y stehen.

Bei den Kurvenverläufen mit nur einem Maxim erfolgte die Auswertung der Extinktionswerte nach der ursprünglichen Formel von Allen:

$$\text{II. } E_x = E_x - \frac{E_a + E_b}{2}$$

Die Anwendung der Allenschen Formel und ihrer Modifikation soll nun durch folgende Skizze und die anschließende Erläuterung verständlich gemacht werden:

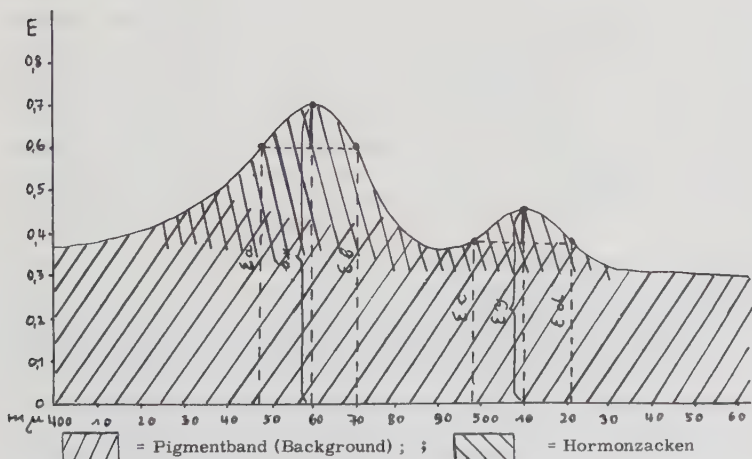


Abb. 2 Skizze einer spektrophotometrisch gewonnenen Kurve.

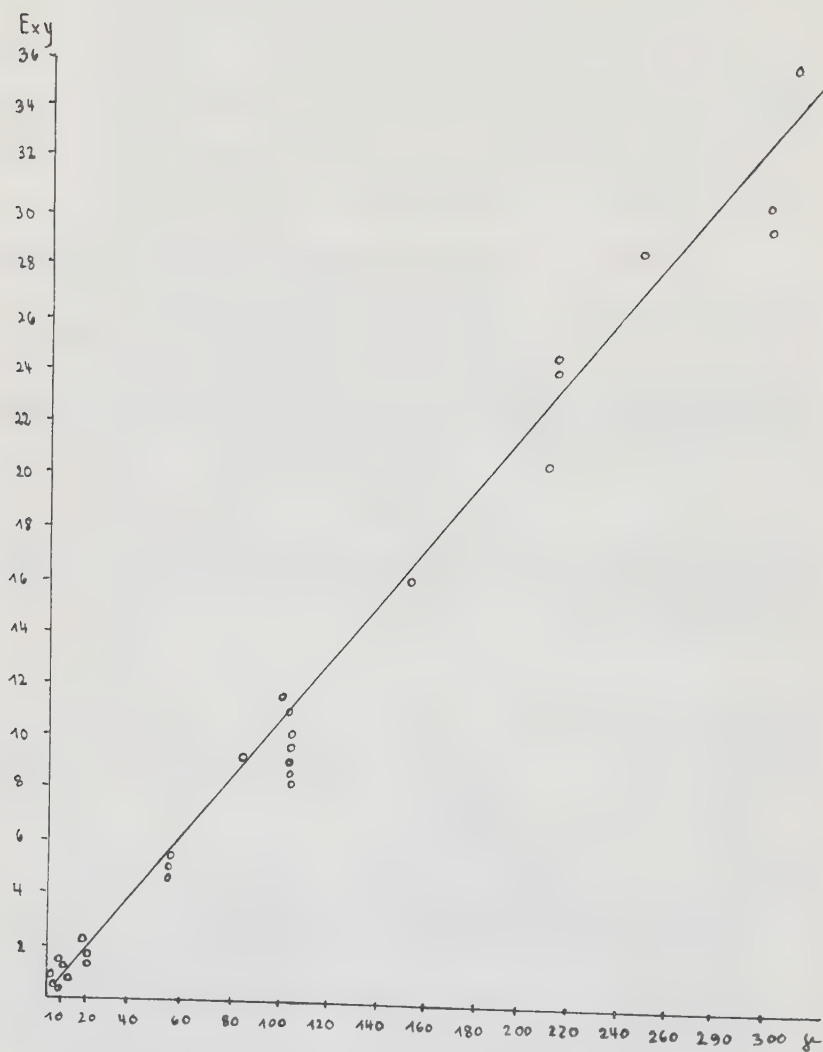


Abb.3 Eichkurve für Oestron-Oestradiol im Urin

Da die spektrophotometrische Messung des mit Schwefelsäure angefärbten Extraktionsrückstandes eine Kurve ergibt, die einen Mischwert aus Hormonen und mitgeschleppten Urinpigmenten darstellt, entsprechen die Kurvenmaxima bei 460 und 510 m $\mu$  nicht den reellen Hormonwerten. Das den gesamten Messbereich ausfüllende Absorptionsband der Pigmente stellt einen je nach der Konzentration des Analysen-Ausgangs-Urines wechselnd hohen aber niemals klar abgrenzbaren Additionswert zur wirklichen Extinktion der Hormone dar.

Bei der mittels der Allenschen Formel angestrebten dreiecksplanimetrischen Kurvenauswertung werden nun die als unbrauchbar erkannten primären Extinktionen der Kurvenmaxima außer Betracht gelassen und zur Berechnung des gesuchten Wertes die Neigungswinkel der Kurvenschenkel herangezogen. Durch das Eintragen der Hilfsextinktionen a und b im gleichen Abstand vom Maximum x (und c und d für das Maximum y) lassen sich in die Kurvenverläufe Dreiecke einzeichnen, deren Höhe die wahren Extinktionen des Hormongehaltes in einem relativen Maßstab genügend genau charakterisieren. Flache Kurvenverläufe ergeben somit stumpfwinklige, niedrige Dreiecke, die einem geringen Hormongehalt entsprechen; spitzwinklige Dreiecke (mit relativ großer Höhe) vergegenwärtigen einen höheren Hormongehalt.

Aus den mit der Allenschen Formel gewonnenen Relativwerten wurden sodann anhand einer Eichkurve die gesuchten reellen Hormonwerte ermittelt.

Die in Abbildung (3) gezeigte Eichkurve wurde nach folgendem Modus aufgestellt. Als Ausgangsmaterialien wurden ein hormonarmer Kastratenurin und eine alkoholische Lösung eines 1 : 1 Gemisches von Oestron-Oestradiol-Reinsubstanz verwendet. Zu den Extraktionsrückständen diverser 100 ccm-Portionen dieses Urines wurden steigende Mengen von 5-300 Gamma des Reinsubstanz-Gemisches und unter Erhitzung mit Schwefelsäure angefärbt und spektrophotometrisch gemessen. Die nach Umrechnung der Kurvenextinktionen mit der Allenschen Formel erhaltenen Werte wurden in ein Diagramm eingetragen und ergaben somit die Punkte der Eichkurve. Im Konzentrationsbereich der angewandten Hormonmengen war der Verlauf der Eichkurve geradlinig. Dies besagt, daß im Meßbereich der Eichkurve das LAMBERT-BEERSCHE Gesetz Gültigkeit hat.

Besonders Interesse verdient in diesem Zusammenhang auch noch der Vergleich der Messungsergebnisse von Reinsubstanz mit den Werten, die bei Wiedergewinnungsversuchen am biologischen Material gefunden wurden. Es wurde bei der Aufbereitung nach oben erwähnten Verfahren ein methodischer Verlust von 40 - 48% verzeichnet.

Die Ergebnisse eigener Beobachtungen wurden für die einzelnen Fälle in den folgenden Tabellen (I - III) zusammengestellt. Es bietet sich eine Übersicht der Hormon - Ausscheidungsverhältnisse vor und nach der Applikation von Cyren S.

Tabelle I

| Name: W. M.   | 22 Jahre | 9. Schwangerschaftsmonat |
|---------------|----------|--------------------------|
| Harnmenge ccm | Datum    | Ausscheidung ( Gamma )   |
| 1 800         | 5. 9. 53 | 180                      |
| 1 500         | 7.       | 225                      |
| 2 000         | 8.       | 200                      |
| 2 000         | 9.       | 200                      |
| 2 200         | 10.      | 220                      |
| 1 750         | 11.      | 261                      |
| 1 600         | 15.      | 160                      |
| 1 800         | 16.      | 450                      |
| 1 700         | 17.      | 85                       |
| 1 600         | 21.      | 400                      |
| 1 300         | 22.      | 65                       |
| 1 900         | 23.      | 95                       |
| 1 900         | 24.      | 170                      |
| 2 200         | 25.      | 220                      |
| 1 750         | 26.      | 67                       |
| 2 000         | 28.      | 200                      |
| 2 000         | 29.      | 200                      |
| 1 600         | 30.      | 160                      |
| 2 000         | 1. 10.   | 200                      |
| 1 650         | 2.       | 170                      |
| 1 550         | 3.       | 231                      |
| 1 700         | 5.       | 85                       |
| 1 400         | 6.       | 210                      |

}  
 Tage  
 der  
 Medikation

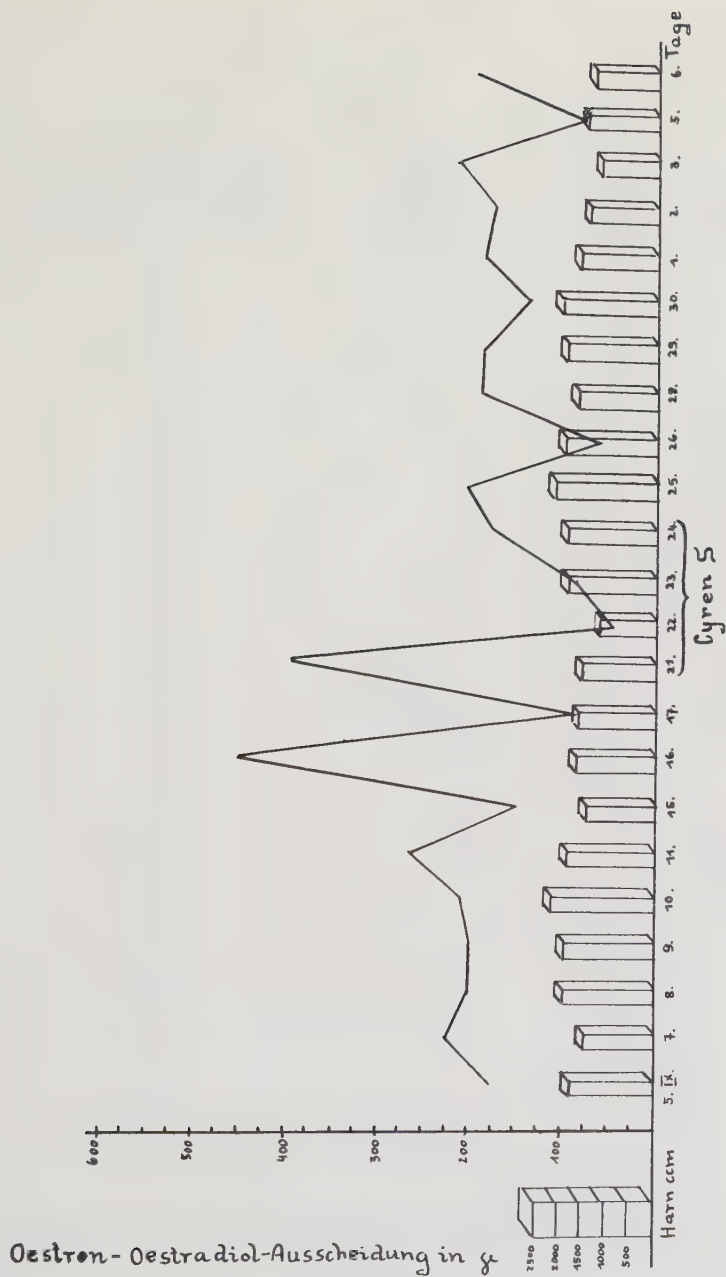


Abb. 4 Ausscheidungswerte der Pat I

Tabelle II.

| Name: B. E.   | 22 Jahre | 8. Schwangerschaftsmonat |
|---------------|----------|--------------------------|
| Harnmenge ccm | Datum    | Ausscheidung (Gamma)     |
| 1 500         | 8. 9. 53 | 75                       |
| 1 500         | 9.       | 75                       |
| 1 100         | 10.      | 55                       |
| 1 400         | 11.      | 70                       |
| 1 800         | 14.      | -                        |
| 1 000         | 15.      | 450                      |
| 1 200         | 16.      | 360                      |
| 1 900         | 17.      | 95                       |
| 2 100         | 18.      | 210                      |
| 900           | 21.      | 45                       |
| 1 800         | 22.      | 90                       |
| 1 000         | 23.      | 100                      |
| 1 400         | 24.      | 70                       |
| 1 450         | 25.      | 72                       |
| 1 150         | 26.      | 57                       |
| 1 250         | 29.      | 124                      |
| 1 050         | 30.      | 104                      |
| 1 050         | 1. 10.   | 52                       |
| 1 100         | 2.       | -                        |
| 1 000         | 3.       | 50                       |
| 1 300         | 5.       | -                        |
| 1 450         | 8.       | 144                      |

Oestron-Oestradiol-Ausscheidung in  $\mu$

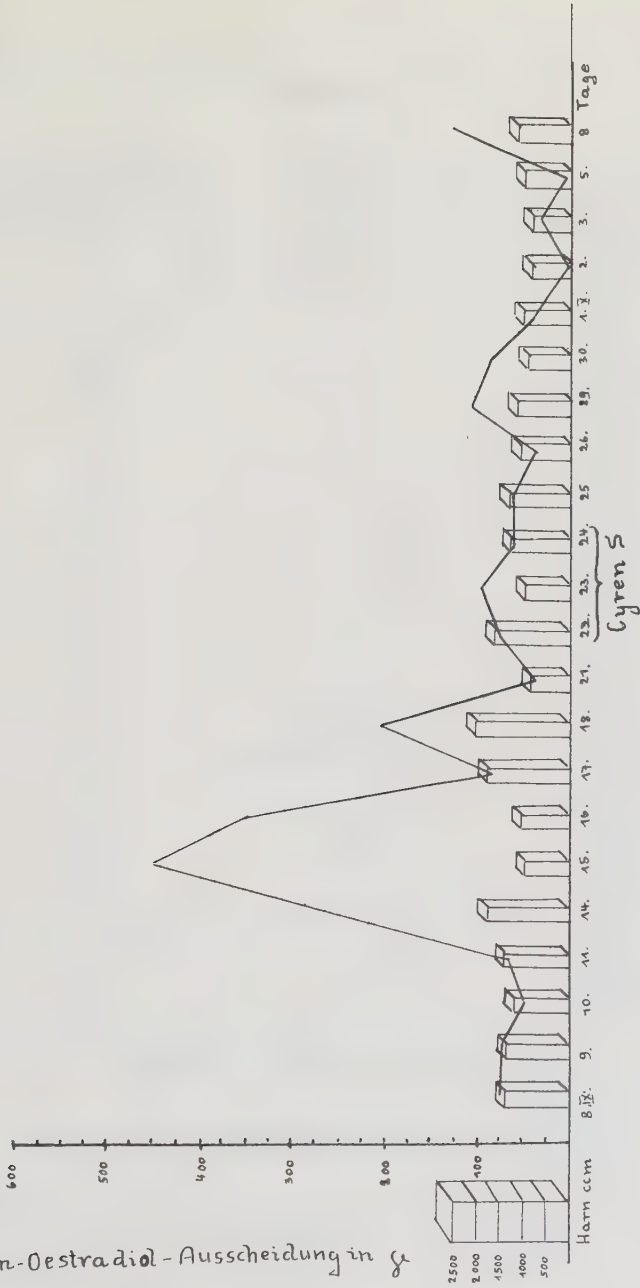


Tabelle III.

Name: E. E.                      22 Jahre                      10. Schwangerschaftsmonat

Harnmenge ccm                      Datum                      Ausscheidung (Gamma)

|       |           |     |
|-------|-----------|-----|
| 1 350 | 2. 10. 53 | 470 |
| 1 250 | 3.        | 682 |
| 600   | 5.        | 180 |
| 600   | 6.        | 300 |
| 1 050 | 7.        | 450 |
| 700   | 8.        | 420 |
| 350   | 13.       | 280 |
| 225   | 15.       | 110 |
| 1 250 | 17.       | 372 |
| 1 100 | 19.       | 440 |
| 1 150 | 20.       | 225 |
| 1 150 | 21.       | 525 |
| 1 200 | 22.       | 420 |
| 700   | 23.       | 490 |
| 1 500 | 24.       | 675 |
| 1 000 | 25.       | 300 |
| 1 400 | 28.       | 980 |
| 1 500 | 29.       | 300 |
| 900   | 30.       | -   |
| 1 100 | 1. 11.    | 385 |

Tage  
der  
Medikation

Die Patientin kam am 1. 11. nieder.

- 26 -

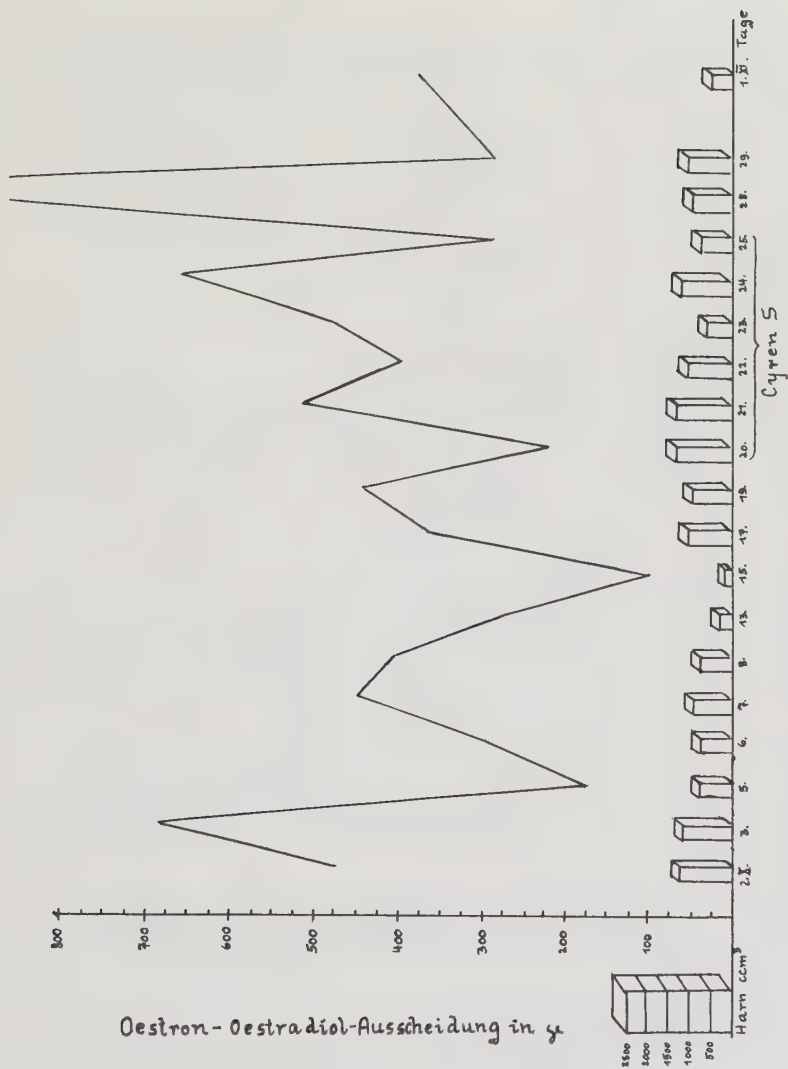


Abb. 6 Ausscheidungswerte der Pat. III

Der zweite Teil unserer Untersuchungen stützte sich auf die Tatsache, daß durch Bestrahlungsreize die Funktion der Keimdrüsen stimuliert werden kann.

Die Erkenntnis, daß die Gonaden im hohen Maße strahlenempfindlich sind, liefert die Grundlage für die therapeutische Möglichkeit der Behandlung von ovariell bedingter Menstruationsstörungen. Wie BOLAF-FIO (3) und andere Autoren mitteilen, konnte bei ovariellen Störungen durch eine Allgemein-oder Lokalbestrahlung mit Röntgenlicht die angestrebte Regelung des Zyklus erreicht werden. Es handelte sich hierbei um eine stimulierende Reizbestrahlung im Sinne FRÄNKELS, die das bestrahlte Organ zum Wachstum anregte und eine Umstimmung oder Steigerung der Zelltätigkeit auslöste. Bei Ovarbestrahlung wurden meist nur kleinste Dosen angewandt.

Mit Hilfe der Bestimmung des Blut-Plasma-Relationswertes wurde nach Röntgen-Bestrahlung eine Nebennierenrinden -Aktivität beobachtet wie T. HORNYKIEWYTSCH (11) berichtet.

In der Ultraviolettlicht-Therapie sind ähnliche Erfolge bekannt. Für eine Beeinflussung der ovariellen Tätigkeit sprechen auch die Erfahrungen verschiedener amerikanischer Autoren, die festgestellt haben, daß bei vielen Fällen von ovariell bedingter Sterilität durch eine Ultraviolettlicht-Kur und gleichzeitiger vitaminreicher Kost sich eine Beseitigung dieses Zustandes herbeiführen ließ.

THEDERING, LANDECKER sowie RECASENS (18) gelang nach intensiver Allgemeinbestrahlung mit Ultraviolettlicht die Provokation von Blutungen. Sie konnten auch anteponierend ausgelöst werden, wenn sie noch nicht fällig waren. Bei gesunden Frauen beobachtete man derartige Erscheinungen nur selten, wohl aber bei vegetativ labilen und solchen, die zu gelegentlichen Anomalien des Menstruationszyklus bei sonst anatomisch normalen Genitalbefund neigten.

Es ist wahrscheinlich, daß diese Behandlungserfolge auf eine Beeinflussung der äußerst fein abgestimmten Korrelation innersekretorischer Drüsen zurückzuführen ist, was bei den engen Beziehungen zwischen dem vegetativen Nervensystem und den Blutdrüsen auch verständlich erscheint.

Bei unseren Versuchen war nun festzustellen, welchen Einfluß die Ultraviolettlicht-Behandlung auf die Follikelhormon-Ausscheidung bei Schwangeren hatte.

Die Versuchspersonen waren Gravidae im 8. und 9. Monat. Sie standen im Alter zwischen 27 und 30 Jahren.

Die Bestrahlungen erfolgten mit einer Hanauer Höhensonne, Modell S 500, bei einem Lampenabstand von 1 m vom Objekt. Zwei Frauen wurden einer dreitägigen Bestrahlung unterzogen, wobei die Einzelbestrahlungen nach folgendem Schema vorgenommen wurden.

|               |        |               |
|---------------|--------|---------------|
| Patientin I   | 1. Tag | 1/2 Minute    |
|               | 2. Tag | 1 Minute      |
|               | 3. Tag | 1 1/2 Minuten |
| Patientin II  | 1. Tag | 1/2 Minute    |
|               | 2. Tag | 1 Minute      |
|               | 3. Tag | 1 1/2 Minuten |
| Patientin III | 1. Tag | 1/2 Minute    |
|               | 2. Tag | 1 Minute      |
|               | 3. Tag | 1 1/2 Minuten |
|               | 4. Tag | 2 Minuten     |

Es wurde also mit einer halben Bestrahlungsminute begonnen und in den folgenden Tagen jedesmal um eine weitere 1/2 Minute gesteigert.

Tabelle IV

| Name: O. E.   | 27 Jahre          | 8. Schwangerschaftsmonat |
|---------------|-------------------|--------------------------|
| Harnmenge ccm | Datum             | Ausscheidung (Gamma)     |
| 1 100         | 16. 10. 53        | 55                       |
| 900           | 17.               | 45                       |
| 1 250         | 19.               | 124                      |
| 1 300         | 20.               | 72                       |
| 1 000         | 21.               | 50                       |
| 1 500         | 22.               | 8                        |
| 1 000         | 23.               | 70                       |
| 750           | 26.               | 111                      |
| 1 100         | 27.               | 110                      |
| 900           | 28.               | 9                        |
| 400           | 29. } Tage        | 30                       |
| 700           | 30. } der         | 105                      |
| 1 000         | 31. } Bestrahlung | 150                      |
| 1 000         | 1. 11.            | 75                       |
| 750           | 2.                | 74                       |
| 950           | 3.                | 81                       |

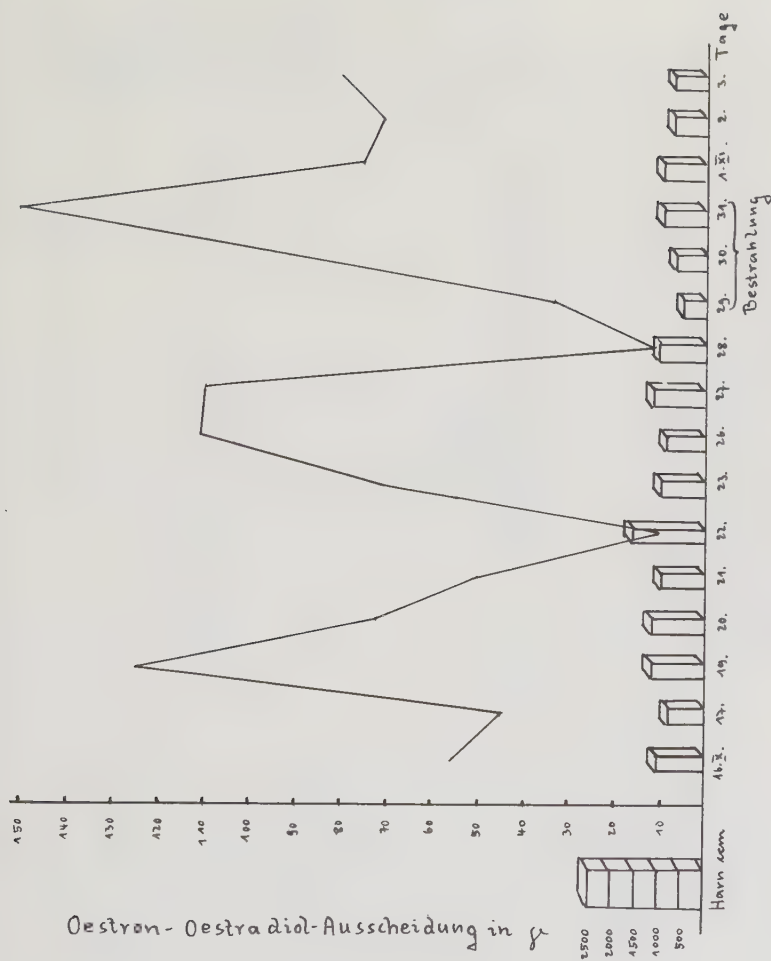


Abb. Ausscheidungswerte der Pat. I

Tabelle V

| Name: M. B.   | 17 Jahre | 9. Schwangerschaftsmonat |
|---------------|----------|--------------------------|
| Harnmenge ccm | Datum    | Ausscheidung (Gamma)     |
| 1 100         | 19.10.53 | 110                      |
| 1 050         | 20.      | 109                      |
| 600           | 22.      | 42                       |
| 1 100         | 23.      | 50                       |
| 900           | 26.      | 117                      |
| 750           | 27.      | 115                      |
| 850           | 28.      | 122                      |
| 1 100         | 29.      | 550                      |
| 1 100         | 30.      | 347                      |
| 350           | 31.      | 3                        |
| 900           | 1.11.    | 99                       |
| 1 200         | 2.       | 36                       |
| 1 100         | 3.       | 38                       |
| 350           | 4.       | 36                       |

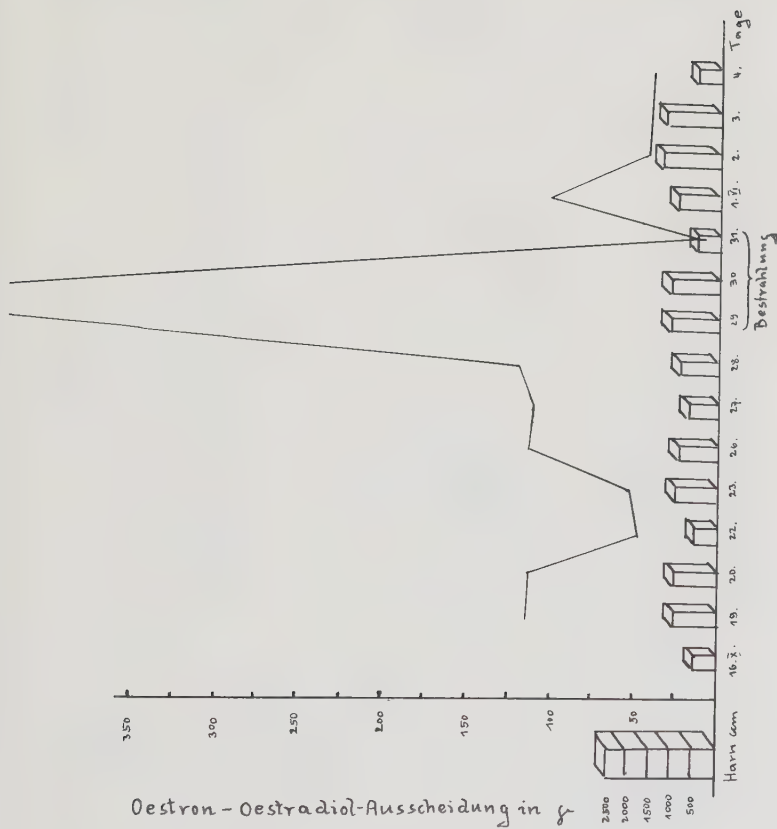


Abb. Ausscheidungswerte der Pat. II

Tabelle VI

| Name: L. F.   | 25 Jahre   | 8. Schwangerschaftsmonat |
|---------------|------------|--------------------------|
| Harnmenge ccm | Datum      | Ausscheidung (Gamma)     |
| 1 500         | 14. 11. 53 | 128                      |
| 1 400         | 15.        | 154                      |
| 750           | 16.        | 74                       |
| 1 500         | 17.        | 173                      |
| 1 500         | 18.        | 210                      |
| 1 500         | 19.        | 285                      |
| 1 500         | 20.        | 293                      |
| 1 050         | 21.        | 655                      |
| 1 000         | 22.        | 135                      |
| 1 500         | 23.        | 353                      |
| 1 250         | 24.        | 192                      |
| 1 100         | 25.        | 193                      |
| 1 600         | 26.        | 88                       |
| 1 500         | 27.        | 239                      |
| 1 500         | 28.        | 225                      |
| 1 500         | 29.        | 173                      |

Tag  
 der  
 Bestrahlung

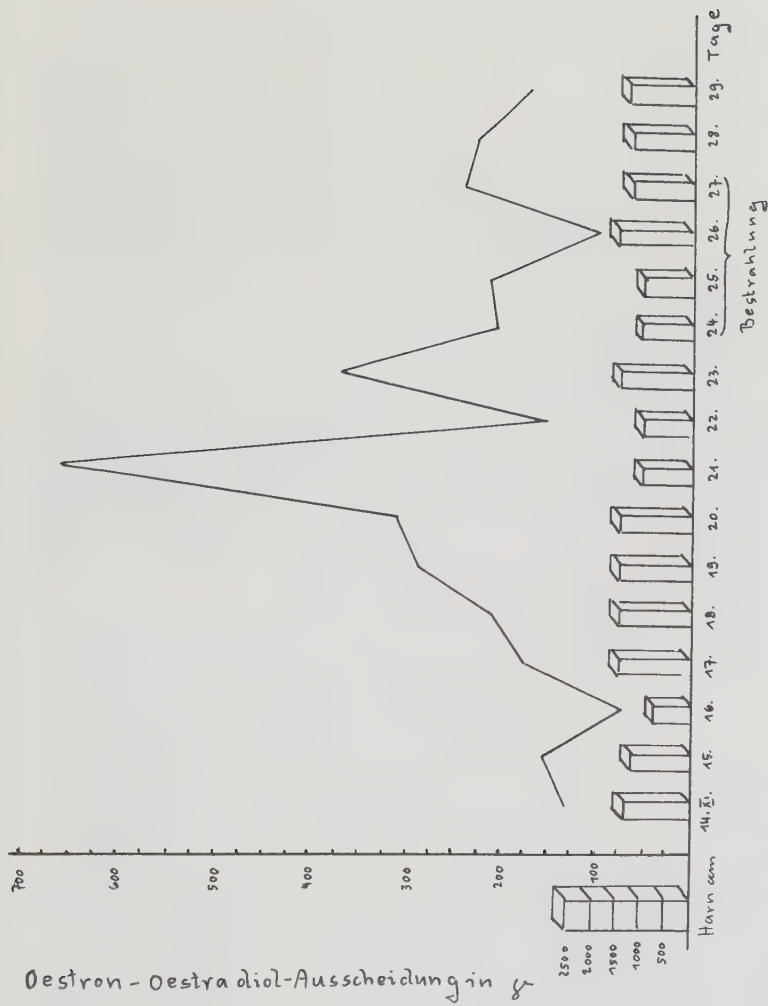


Abb. Ausscheidungswerte der Pat. III

## BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE:

Der 1. Teil der durchgeführten Untersuchungen bezog sich auf die Oestron-Oestradiol-Urinausscheidung schwangerer Frauen nach peroraler Medikation von Cyren S in hohen Dosen. Bei den drei ausgewählten Versuchspersonen handelte es sich um Frauen mit normalen, intakten Schwangerschaften in den letzten beiden Monaten ante partum. Die ersten beiden Fälle erhielten je 150 mg Diäthylstilboestrol innerhalb von drei Tagen peroral zugeführt, die dritte Versuchsperson 380 mg innerhalb von 6 Tagen. Das Medikament wurde in allen Fällen gut vertragen. Zur Erstellung von Ausgangswerten für die Hormon- und die Urinausscheidung wurden jeweils 9 - 10 Tage vor Beginn der Cyrenapplikation entsprechende Einzelbestimmungen vorgenommen und daraus der Mittelwert errechnet. Die Vergleichswerte wurden durch den Mittelwert aus den täglichen Bestimmungen während und nach der Cyrenapplikation über insgesamt 10 - 14 Tage gebildet.

Wie aus der umseitigen Zusammenstellung der Ergebnisse ersichtlich wird, weisen die ersten beiden Fälle im Ablauf der Versuche eine schwache Depression der Oestron-Oestradiolausscheidung auf, während die Urinausscheidung annähernd unbeeinflusst blieb. Im Fall III war jedoch ein mäßiger Anstieg sowohl der Oestron-Oestradiolausscheidung als auch der durchschnittlichen Tagesurinmenge zu verzeichnen. Wie aus Abbildung 6 hervorgeht, waren die höchsten Einzelwerte der Hormonausscheidung am 5. Tag der Cyrenverabreichung und am 1. Tage nach Beendigung der Medikation zu registrieren.

Falls man nicht zu der Annahme neigt, daß es sich bei diesen Ergebnissen um Werte handelt, die innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite der enorm unregelmäßigen Follikelhormonausscheidung liegen, könnte aus ihnen geschlossen werden, daß bei den ersten beiden Fällen mit der Cyrendosierung von 150 mg eine leichte Retention von Wasser und Follikelhormon durch das Medikament stattfand, im Fall III die Cyrendosierung von 380 mg aufgrund des Überangebotes von oestrogenen Substanzen eine vermehrte Wasser- und Hormonausscheidung ( als Ausschwemmungsversuch des Körpers ) auslöste.

Mit Sicherheit läßt sich also jedoch aus diesen Versuchsergebnissen eine Stimulierung der körpereigenen oestrogenen Hormonproduktion durch perorale Applikation von Stilboestrol nicht nachweisen. Zu einem ähnlichen Resultat hatten auch die Untersuchungen von SMITH und SMITH geführt, wobei tägliche Stilboestrolgaben von 75 - 125 mg über längere Zeit bei Schwangeren keine sichere Vermehrung der Pregnandiolausscheidung verursachten.

Dem 2. Teil der Arbeit lag die Fragestellung zugrunde, ob Höhengonnenreizbestrahlungen die Ausscheidung der Oestron-Oestradiolfraction im Harn von Schwangeren beeinflussen könnten. Die Bestrahlungen wurden wiederum an 3 Frauen vorgenommen, die sich im 8. und 9. Schwan-

gerschaftsmonat befanden. Die ersten beiden Fälle wurden jeweils über drei Tage hin insgesamt 3 Minuten der U. V. -Bestrahlung ausgesetzt, Fall 3 über 4 Tage insgesamt 5 Minuten bestrahlt. Die Urin- und Hormonausscheidungswerte wurden bei dieser Unternehmungsserie zur Erlangung des Ausgangswertes zwischen 7 und 10 Tagen bestimmt, zur Gewinnung des Vergleichwertes insgesamt 6 - 7 Tage während und nach der Bestrahlung überprüft.

Die vergleichende Betrachtung dieser Ergebnisse bringt im ersten Falle eine mässige Verringerung sowohl der Hormon- als auch der Urinausscheidung, Fall 2 einen Ausscheidungsanstieg der Oestron-Oestradiol-Fraktion auf fast das Doppelte des Ausgangswertes bei annähernd gleichbleibender Urinmenge, Fall 3 eine Verminderung der Hormonmenge um etwa  $1/3$  bei ebenfalls etwa gleichbleibender Urinausscheidung.

Die Streuung der einzelnen Werte dieser zweiten Versuchsreihe ist so divergent, dass keine andere Schlussfolgerung beim Auswertungsversuch mit Sicherheit zulässig erscheint als : Die Oestron-Oestradiol- und Urinausscheidung bei Schwangeren wird durch Höhensonnenreizebestrahlung nicht beeinflusst, es sei denn, es handle sich hier um eine völlige ungesetzmässige Beeinflussung. Bei der letzteren Annahme sollte noch die Möglichkeit berücksichtigt werden, dass die gewonnenen Werte im Bereiche der physiologischen Schwankungsbreite der Ausscheidung liegen.

Mittelwerte der Oestron / Oestradiol - und der Harnausscheidung nach  
Cyren S - Gaben bei Schwangeren.

| Fall | Schwanger-<br>schafts<br>monat | Dosis<br>von<br>Cyren<br>S | Oestron<br>v. Cyren S<br>Applika-<br>tion | Oestradiol<br>ausscheidung<br>während<br>und<br>nach ders. | Änderung<br>in % | Urinausscheidung<br>vorher | Urinausscheidung<br>während<br>und<br>nachher | Änderung<br>in % |
|------|--------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------|-----------------------------------------------|------------------|
| 1.   | 9.                             | 150 mg<br>über<br>3 Tage   | 220                                       | 177                                                        | -19,5 %          | 1815 ccm                   | 1755 ccm                                      | - 3,4 %          |
| 2    | 8.                             | 150 mg<br>über<br>3 Tage   | 159                                       | 86                                                         | -46 %            | 1350 ccm                   | 1250 ccm                                      | - 7,4 %          |
| 3    | 10.                            | 380 mg<br>über<br>6 Tage   | 370                                       | 478                                                        | +29,2 %          | 850 ccm                    | 1160 ccm                                      | +36,5 %          |

Mittelwerte der Oestron / Oestradiol- und der Harnausscheidung nach  
Höhensonnenreizbestrahlung bei Schwangeren.

| Fall | Schwanger-<br>schafts<br>monat | Höhen-<br>sonnen<br>applika-<br>tion | Oestron<br>vor<br>Höhen-<br>sonnen<br>appl. | Oestradiol<br>ausscheidung<br>während<br>und<br>nach ders. | Änderung<br>in % | Urinausscheidung<br>vorher | Urinausscheidung<br>während<br>und<br>nachher | Änderung<br>in % |
|------|--------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------|-----------------------------------------------|------------------|
| 1    | 8.                             | 3 Tage<br>3 Min.                     | 65                                          | 53                                                         | -19,7 %          | 1080 ccm                   | 790 ccm                                       | - 26,8%          |
| 2    | 9.                             | 3 Tage<br>3 Min.                     | 95                                          | 179                                                        | +88 %            | 905 cm                     | 870 ccm                                       | - 4 %            |
| 3    | 8.                             | 4 Tage<br>5 Min.                     | 246                                         | 185                                                        | -33%             | 1320 ccm                   | 1410 ccm                                      | + 6,7 %          |

## ZUSAMMENFASSUNG

Nach einer literarischen Einführung, welche die natürlichen und synthetischen Oestrogene im allgemeinen behandelte, wird auf die Thematik : " Das Verhalten der Ausscheidung der Oestron-Oestradiolfraktion im Schwangerenurin nach Verabreichung von Cyren S - Tabletten und Höhensonnenreizbestrahlung ", unter Anführung spezieller Literatur Bezug genommen.

Anschließend folgt eine Schilderung der Versuchsanordnungen und eine Beschreibung des angewandten Verfahrens zur Oestron-Oestradiolbestimmung im Harn. Nach der zahlenmäßigen und zeichnerischen Darstellung der Versuchsergebnisse in Tabellen und Diagrammen werden diese diskutiert, mit der dahingehenden Beurteilung, daß eine Beeinflussung der Oestron-Oestradiol-Ausscheidung im Urin schwangerer Frauen nach peroraler Cyren S - Darreichung und Höhensonnenreizbestrahlung durch die angestellten Versuche nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden konnte.

Abschließend möchte ich Herrn Professor Dr. H. EYMER für die Überlassung des Themas sowie für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes in der Klinik höflich danken.

Nicht minder zu Dank verpflichtet bin ich Herrn Dr. A. EICHSTÄDTER für die freundliche Übernahme des Referates und seine wertvollen Anregungen.

# LITERATURVERZEICHNIS

1. Allen: J. Clin. Endocrinolog. (Am) 10, 71  
( 1950)
2. Bishop, B. M. Oxford: Lancet, Bd. 236, 11, 9 (1939)
3. Bolaffio: Strahlentherapie, Bd. 32, 465 (1929)
4. Bomskov: Methodik der Hormonforschung
5. Clayton, Marrian  
Sommerville: Lancet, Apr. 23, 680-682 (1949)
6. Davis M. F. , Fugo N. W. : Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.  
66, 39 (1947)
7. Dodds, Goldberg,  
Lawson, Robinson: Nature, London, 141/247 (1938)
8. Hamblen, Cuyler,  
Baptist: Americ. J. Obstetr. 44, 422 (1942)
9. Hohlweg: Klin. Wschr. H. 5/8 (1944)
10. Hoppe-Seylers: Handb. der phys. u. path. chem.  
Analyse, 1 Bd. 10. Aufl.
11. Hornykiewytch: Strahlentherapie 86, 198 (1952)
12. Jeffcoats, Lister, Roberts: Brit. Med. J. , 77, (1948)
13. Jailer: J. Clin. Endocrinolog. 8, 564 (1948)  
Endocrinolog. (Am) 41, 198 (1947)
14. Inhoffen, Hohlweg: Naturwiss. 26, 96 (1938)
15. Karnaky: Med. Rec. (Am) 35, 851 (1941)
16. Kneer: Dtsch. Wschr. , 526 (1951)
17. Lax: Zentralbl. für Gyn. III Heft 24 a  
1801 (1950)
18. Landecker, Recasens,  
Thedering: Lehrb. der Strahlentherapie 4, 2  
Gyn. 2, 1285
19. Probst: Sitz. d. Oberrhein. Ges. f. Gyn. und  
Geburtsh. , Freiburg/Br. , 25. 2. 1951
20. Smith O. W. ,  
George van S. Smith: American J. Obstetrics and Gyn.  
Vol. 51, Nr. 3, 411
21. Sommers , Lawley  
Hertig: Americ. J. Obstetr. 58, 1010 (1949)

- |                    |                                    |
|--------------------|------------------------------------|
| 22. Tompset:       | Analyst 74, 6 (1949)               |
| 23. Venning:       | Obstetr. Gyn.Surv. 3, 661 (1948)   |
| 24. Wintersteiner: | J. Americ.chem.Sic. 59, 765 (1937) |

## LEBENS LAUF

Als Tochter des Ingenieurs Eugen Staudenmaier und seiner Ehefrau Johanna, geb. Pförtner, wurde ich am 14. Juli 1929 in Nürnberg geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule trat ich nach vier Klassen in die Städtische Oberrealschule für Mädchen, Nürnberg, ein. Durch Kriegseinwirkungen gezwungen, kam ich vom September 1944 bis Juli 1945 in das Internat zu Deggendorf. Von da ab wurde ich in meinem Bildungsgang, durch die äußeren Umstände des Krieges bedingt, unterbrochen und konnte erst 1950 in Nürnberg mein Abitur ablegen.

Um eine kaufmännische Grundausbildung zu erhalten, folgte anschließend der Besuch einer Höheren Handels- und Sprachenschule in Nürnberg. Vorübergehend war ich daraufhin im eigenen Betrieb meines Vaters tätig.

Für das Sommer-Semester 1951 erhielt ich dann meine Zulassung für das zahnärztliche Studium an der Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen. Nach dem dritten Semester legte ich mein Physikum mit Erfolg ab und setzte nach dem ersten klinischen Semester mein Studium im Sommer 1953 an der Universität München fort. Nach fünf Fachsemestern beendete ich mein Studium mit dem Staatsexamen. Inzwischen bin ich seit acht Monaten in München als Assistenzärztin tätig.





